

5/7/2 (Item 2 from file: 351)
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002202707

WPI Acc No: 1979-01848B/197901

Pleuromutilin glycoside derivs. - useful as antimicrobials esp. effective
against Gram-positive and anaerobic bacteria and mycoplasma

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: NAGARAJAN R

Number of Countries: 022 Number of Patents: 027

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
US 4130709	A	19781219			197901	B
BE 872489	A	19790605			197924	
GB 2009738	A	19790620			197925	
EP 2588	A	19790627			197926	
PT 68857	A	19790724			197932	
FI 7803709	A	19790731			197935	
JP 54098751	A	19790803			197937	
FR 2411205	A	19790810			197938	
DK 7805395	A	19790924			197942	
DD 139858	A	19800123			198017	
ZA 7806872	A	19800609			198039	
AT 7808715	A	19800915			198041	
CA 1109866	A	19810929			198144	
CS 7808007	A	19820625			198237	
CS 8004090	A	19820625			198237	
CS 8004091	A	19820625			198237	
GB 2009738	B	19821110			198245	
HU 23903	T	19821028			198246	
SU 902666	A	19820130			198248	
EP 2588	B	19830406			198315	
DE 2862226	G	19830511			198320	
RO 80082	A	19830130			198335	
CH 639103	A	19831031			198346	
IL 56115	A	19840131			198412	
RO 84425	A	19840830			198506	
RO 84426	A	19840830			198506	
IT 1160316	B	19870311			198918	

Priority Applications (No Type Date): US 77858507 A 19771208

Cited Patents: No-citns.; 4.Jnl.Ref

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 2588 A E

Designated States (Regional): DE GB IT NL SE

EP 2588 B E

Designated States (Regional): DE GB IT NL SE

Abstract (Basic): US 4130709 A

Glycoside derivs. of formula (I), and their acid-addn. salts when R1 is an aminosugar, are new.

In (I), R is Et or CH₂=CH; R1 is (a) alpha- or beta-anomer of the hexo- or pento-pyranoses or -furanoses glucose, galactose, mannose, gulose, idose, altrose, rhamnose, fucose, lyxose, ribose, arabinose or 2-deoxy-ribose, and the corresp. 1-thio cpds., all in D- and L-forms; (b) alpha- or beta-anomers of the pentofuranoses D- and L- xylose and the corresp. 1-thio cpds.; (c) alpha- or beta-anomers of the pentopyranose form of L-xylose and 1-thio-D- and L-xylose; (d) alpha-anomer of the pentopyranose form of D-xylose; (e) alpha or beta-anomers of the pyranose and furanose aminosugars 2-deoxy-2-aminomannose, 2-deoxy-2-amino-glucose, 2-deoxy-2-aminoxyllose, 2-deoxy-2-aminolyxose, 2-deoxy-2-aminogalactose and 4-deoxy-4-aminoxyllose, and the corresp. 1-thio cpds., all in D- and L-forms, and their 1-4C N-alkyl and 2-8C N,N-dialkyl derivs.; (f) alpha- or beta-anomers of maltose, cellobiose, lactose, gentiobiose, isomaltose, melibiose, raffinose and xylobiose and the corresp. 1-thio cpds.; (g) alpha- or beta-anomers of maltotriose, cellotriose or xylotriose and the corresp. 1-thio cpds.

R1 is also (h)

2-deoxy-2-hydroxyimino-3,4,6-tri-O-acetyl-alpha-D-glucopyranosyl, 2-deoxy-2-hydroxyimino-3,4,6-tri-O-acetyl-alpha-D-glucopyranosyl, 2-deoxy-2-hydroxyimino-alpha-D-galactopyranosyl, 2-deoxy-2-amino-4,6-di-O-acetyl-alpha-D-glucopyranosyl and 2-deoxy-2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-alpha-D-glucopyranosyl; (i) any of the above R1 substits. peracylated with 2-4C alkanoyl or PhCO; and R2 is H or, when R1 is selected from (i) gp., 2-6C alkanoyl or PhCO).

(I) are antimicrobial esp. effective against Gram-positive bacteria, anaerobic bacteria, mycoplasma species. Esp. effective against Pasteurella species that cause infections in cattle, poultry and swine, against one Pseudomonas species in fish, against spiroplasma species that infect corn and citrus crops and against Treponema hyodysenteriae in swine.



CONSILIUL NAȚIONAL
PENTRU
ȘTIINȚA ȘI TEHNOLOGIE

OFICIUL DE STAT
PENTRU
INVENȚII ȘI MARCI

Grupa : 12

(11) DESCRIEREA INVENȚIEI 84426

(61) Complementară la invenția nr. :

(21) Dosar nr. : 106830

(22) Data înregistrării : 02.12.78

(30) Prioritate convențională :

(32) Data : 08.12.77

(33) Țara : Statele Unite ale Americii

(31) Certificat nr. : 858507

(45) Data publicării : 30.08.84.

(51) Int. Cl. : C 07 C 13/54//
C 07 D 309/28

(71) Solicitant :

Eli Lilly and Company,
Indianapolis,
Indiana,
Statele Unite ale Americii

(72) Inventator :

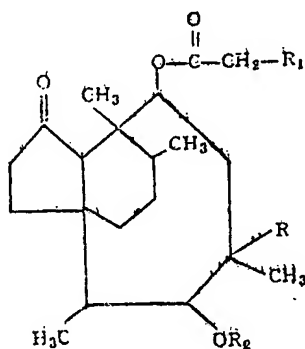
Ramakrishnan Nagarajan,
Statele Unite ale Americii

(73) Titular :

Eli Lilly and Company,
Indianapolis,
Indiana,
Statele Unite ale Americii

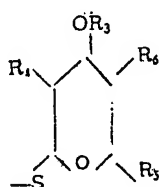
(54) Procedeu pentru prepararea unor derivați de pleuromutilinglicozidă

Invenția de față se referă la un procedeu pentru prepararea unor derivați de pleuromutilinglicozidă cu formula generală I :

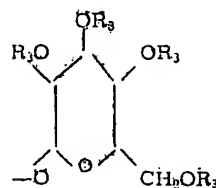


(I)

În care R este etil, R₁ este :

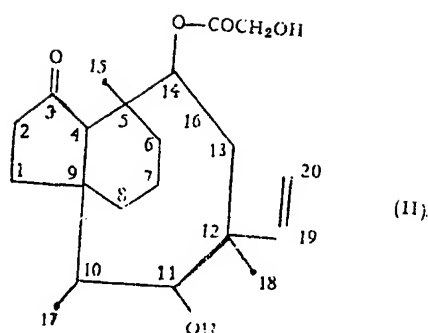


în care R₁ este H sau alcanolul conținând 2...4 atomi de carbon, R₁ este —OR₁ sau —NR₁R₂, R₁ și R₂ reprezentând independent H sau alchil cu 1...3 atomi de carbon, R₃ este H sau —CH₂OR₃ și R₄ este —OR₃ sau :

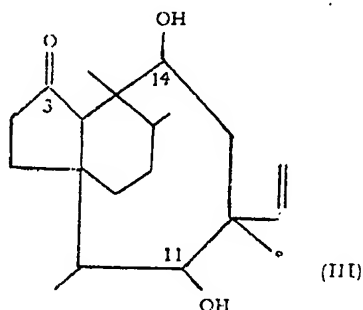


iar R₂ este H cu condiția ca R₁ să fie altul decât anomerul β-D-xilopiranozil, substanțe care reprezintă agenți utili în combaterea bacteriilor gram-pozitive și gram-negative, a bacteriilor anaerobe și a microplasmelor.

Este cunoscută izolarea antibioticului pleuromutilina ca și stabilirea structurii sale (Kavanagh și colab., Proc. Natl. Acad. Soc., 1951 (37) 570 :



Prin hidroliza alcalină a pleuromutilinei se obține un compus cunoscut sub numele de mutilină cu structura din formula III:



Sînt cunoscuți și au fost preparați un număr mare de derivați de pleuromutilină (Brevet, Elveția, nr. 572894, Brevet, Olanda, nr. 6911083, Brevete, S.U.A., nr. 3716579, 3919290, 3949079, 3979423, 39871194 și 4032530, precum și K. Riedl, *Studies on Pleuromutilin and Some of Its Derivatives*, J. Antibiotics 1976 (29), pp. 132—139, H. Egger și H. Reinshagen, *New Pleuromutilin Derivatives with Enhanced Antimicrobial Activity, I. Synthesis*, J. Antibiotics 1976 (29), pp. 915—922, și *II-Structure-Activity Correlations*, ibidem 1976, pp. 923—927, F. Knauseder și B. Brandl, *Pleuromutilins, Fermentation, Structure and biosynthesis*, J. Antibiotics, 1976 (29) 125—131, J. Drews și a., *Antimicrobial Activity of 81.723 hfu, a New Pleuromutilin Derivative*, Antimicrob. Agents and Chemotherapy, 1975, (7) pp. 507—516.

Procedeu, conform invenției, lărgeste gama substanțelor utilizate ca agenți în combaterea bacteriilor gram-pozitive, gram-negative, anaerobe și micoplasmelor prin aceea că se hidrogenează la temperatura camerei, în mediu de etanol sau tetrahidrofuran, un derivat de

pleuromutilinglicozidă cu formula generală I, de mai sus, în care R este vinil, R₁ și R₂ au aceeași semnificație, în prezență de catalizator de nichel, paladiu sau oxid de platină.

Se dau în continuare 20 exemple de preparare în conformitate cu invenția de față.

Exemplul 1. Prepararea 14-desoxi-14-[(2-desoxi-2-(hidroxiimino)-3,4,6-tri-O-acetil-α-D-glucopiranozil)-oxiacetoxil]-19,20-dihydromutilinei

3,5 g 14-desoxi-14-[(2-desoxi-2-(hidroxiimino)-3,4,6-tri-O-acetil-α-D-glucopiranozil)-oxiacetoxil]-mutilină se dizolvă în 50 ml etanol anhidru și se adaugă la 2,9495 g oxid de platină care a fost redus în prealabil, în 50 ml etanol anhidru timp de 30 min. Soluția rezultată se hidrogenează la temperatura camerei timp de 1,5 zile. Se filtrează amestecul de reacție pe o pilnie de sticlă sinterizată printr-un strat de celită. Filtratul este evaporat la sec în vid, apoi este introdus în vid înalt, timp de o oră, spre a se îndepărta urmele de solvent, obținându-se 3,33 g produs brut. Acest produs brut se purifică prin cromatografie pe o coloană de 3,0×105 cm gel de silice, eluind cu un amestec toluen:acetona (2:1) și colectînd fracțiuni cu un volum de 8...10 ml la intervale de 30 min. Frațiunile cromatografice sînt urmărite prin cromatografie în strat subțire cu gel de silice (TLC), utilizînd același sistem de solvenți. Frațiunile potrivite se reunesc și se evaporă la sec în vid, obținându-se 2,5914 g de 14-desoxi-14-[(2-desoxi-2-(hidroxiimino)-3,4,6-tri-O-acetil-α-D-glucopiranozil)-oxiacetoxil]-19,20-dihydromutilină (randament 73,8%). Spectrul de masă prezintă M⁺+1 = 682. Semnalele caracteristice în spectrul HMR pentru 5 grupe CH₃ la 0,73 (d), 0,86 (t), 0,94 (d), 0,96 (s) și 1,40 (s).

Exemplul 2. Prepararea 14-desoxi-14-[(2-desoxi-2-amino-4,6-di-O-acetil-α-D-glucopiranozil)-oxiacetoxil]-19,20-dihydromutilinei

508,6 mg 14-desoxi-14-[(2-desoxi-2-(hidroxiimino)-3,4,6-tri-O-acetil-α-D-glucopiranozil)-oxiacetoxil]-mutilină se dizolvă în 50 ml etanol absolut și se hidrogenează cu 0,5 g nichel Raney, la temperatura camerei, peste noapte. Amestecul de reacție rezultat este filtrat pe pilnie de sticlă sinterizată printr-un strat de celită. Filtratul este evaporat la sec, reziduul este redizolvat într-o mică cantitate de cloroform și evaporat în vid la sec. Se obține astfel o spumă albă, care este introdusă în vid înalt timp de

circa 2 h, obținându-se 381,7 mg produs brut. Acest produs brut este dizolvat într-o cantitate minimă de metanol și cromatografiat pe o coloană 1,5×75 cm de gel de silice (Merck). Coloana este eluată cu amestec acetoneitril : apă (4:1), colectându-se fracțiuni cu un volum de 2...3 ml la intervale de 60 min. Coloana este supravegheată prin cromatografie în strat subțire pe gel de silice (TLC) folosind atât sistemul de solvenți din coloană cât și un sistem de solvenți acetat de etil : etanol (9:1). Fracțiunile potrivite se reunesc și se evaporă în vid, obținându-se 25,5 mg 14-desoxi-14-[(2-desoxi - 2 - amino-4,6-di-O-acetil- α -D-glucopiranozil) - oxiacetoxi] - 19,20-dihidromutilină (randament 5,5%). Spectrul de masă prezintă $M^+ + 1 = 526$.

Exemplul 3. Prepararea 14-desoxi-14-[(2-desoxi - 2 - amino α -D-galactopiranozil)-oxiacetoxi] - 19,20 - dihidromutilinei

566,6 mg (1,02459 mmol) 14-desoxi-14-[(2-desoxi - 2 - (hidroxiimino)- α -D-galactopiranozil)-oxiacetoxi]-mutilină se dizolvă în 25 ml etanol. La această soluție se adaugă 333 mg paladiu pe cărbune 5% și 1,2 ml HCl 1N. Soluția rezultată se hidrogenează la temperatura camerei, timp de circa 4 zile. După îndepărtarea catalizatorului, filtratul se evaporă la sec în vid. Reziduul este plasat în vid înalt, timp de cel puțin 4h, obținându-se 606,7 mg produs brut sub formă de spumă albă. Produsul brut este purificat prin cromatografie pe o coloană de 2,7 cm diametru, umplută cu 150 g gel de silice (Merck), folosind ca eluent nitrometan : apă (9:1) și colectând fracțiuni de circa 4 ml la intervale de 30 min. Coloana este supravegheată prin cromatografie în strat subțire cu gel de silice (TLC) folosind același sistem de solvenți și iod pentru dezvoltare. Fracțiunile sunt evaporate la sec în vid. Fracțiunile nr. 371—420 sunt reunite, obținându-se 33,2 mg 14-desoxi-14-[(2 - desoxi - 2-amino- α -D-galactopiranozil) - oxiacetoxi]-19,20-dihidromutilină (randament 6%). Spectrul de masă prezintă $M^+ + 1 = 542$.

Exemplul 4. Prepararea 14-desoxi-14-[(2,3,4,6 - tetra-O-acetil- β -D-glucopiranozil)-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilinei

611 mg 14-desoxi-14-[(2,3,4,6-tetra - O-acetil- β -D - glucopiranozil)-tioacetoxi]-mutilină, se dizolvă în 55 ml etanol. Se adaugă 495 mg paladiu 5% pe cărbune și amestecul de reacție se hidrogenează timp de circa 10 h, apoi se filtrează printr-o pîlnie de sticlă sinterizată peste celită. Se evaporă filtratul la sec, în vid, se evaporă din nou după adaosul unei

mici cantități de CHCl_3 și se obțin 500 mg 14-desoxi - 14-[(2,3,4,6-tetra - O-acetil- β -D-glucopiranozil) -tioacetoxi]-19,20-dihidromutilină sub formă de spumă albă. (randament 81,6%). Spectrul de masă $M^+ = 726$.

Exemplul 5. Prepararea 14-desoxi-14-[(β -D-glucopiranozil)-tioacetoxi] - 19,20-dihidromutilinei

465,5 mg 14-desoxi-14-[(β -D-glucopiranozil)-tioacetoxi]-mutilină se dizolvă în 100 ml tetrahidrofuran cald. La această soluție se adaugă 250 mg paladiu 5% pe cărbune. Amestecul se hidrogenează la temperatura camerei timp de 7 h. Amestecul de reacție rezultat se filtrează printr-o pîlnie de sticlă sinterizată având un strat de celită. Filtratul se evaporă la sec în vid înalt, obținându-se 500 mg 14-desoxi - 14 - [(β -D-glucopiranozil)-tioacetoxi]-19,20 - dihidromutilină (randament circa 100%). Spectrul de masă prezintă $M^+ + 1 = 559$.

Exemplul 6. Prepararea 14-desoxi-14-[(2,3,4,-tri - O - acetil- β -D-xilopiranozil)-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilinei

523 mg 14-desoxi - 14-[(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranozil) - tioacetoxi]-mutilină, se dizolvă, în 20 ml etanol. La această soluție se adaugă 216 mg paladiu 5% pe cărbune. Amestecul rezultat se hidrogenează la temperatura camerei timp de 11,5 h. Amestecul de reacție se filtrează printr-un strat de celită. Filtratul se evaporă în vid, obținându-se 446 mg 14-desoxi - 14-[(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranozil)-tioacetoxi] - 19,20 - dihidromutilină (randamentul 85%). Spectrul de masă prezintă $M^+ = 654$. Semnalele caracteristice în spectrul HMR pentru 5 grupe CH_3 la 0,70 (d), 0,78 (t), 0,94 (d), 0,96 (s) și 1,43 (s).

Exemplul 7. Prepararea 14-desoxi-14-[(β -D-xilopiranozil)-tioacetoxi] - 19,20-dihidromutilinei

285 mg 14-desoxi-14-[(β -D-xilopiranozil)-tioacetoxi]-mutilină se dizolvă în 10 ml etanol. Se adaugă 145 mg paladiu 5% pe cărbune și amestecul rezultat se hidrogenează la temperatura camerei, timp de 7 h, apoi se filtrează prin celită. Filtratul se evaporă și se obține o spumă albă, care este apoi uscată în vid înalt timp de circa 30 min, obținându-se un randament cantitativ de produs. Un produs preparat în mod similar (7,75 g) se cristalizează din 15 ml acetat de etil și se obțin 5,87 g 14-desoxi-14-[(β -D-xilopiranozil)-tioacetoxi] - 19,20 - dihidromutilină, punct de topire 93...95°C. Spectrul de masă prezintă $M^+ + 1 = 529$. Semnalele caracteristice în spectrul HMR

pentru 5 grupe CH_3 la 0,69 (d), 0,77 (t), 0,94 (d), 0,97 (s) și 1,43 (s).

Exemplul 8. Prepararea 14-desoxi-14-[[2,3,4 - tri-O-acetil- β -D-arabinopiranozil]-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilinei

100 mg 14-desoxi-14-[(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-arabinopiranozil)-tioacetoxi]-mutilină se dizolvă în 10 ml etanol anhidru. Se adaugă 25 mg paladiu 5% pe cărbune. Amestecul de reacție se hidrogenează peste noapte, apoi se filtrează prin celită pentru îndepărtarea catalizatorului. Se evaporă solvenții în vid și se obțin 100,5 mg 14-desoxi-14-[(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-arabinopiranozil)-tioacetoxi]-19,20 - dihidromutilină (randament 100%). Spectrul de masă prezintă $M^+ = 654$.

Exemplul 9. Prepararea 14-desoxi-14-[(β -D-arabinopiranozil)-tioacetoxi]-19,20 - dihidromutilinei

100 mg 14-desoxi-14-[(β -D-arabinopiranozil)-tioacetoxi]-mutilină se hidrogenează timp de 24 h, folosind modul de lucru descris în exemplul 8. După filtrare și evaporare se obțin 100 mg 14-desoxi-14-[(β -D-arabinopiranozil) - tioacetoxi]-19,20 - dihidromutilină (randament 99,8%). Semnale caracteristice în spectrul HMR pentru 5 grupe CH_3 la 0,65 (d), 0,70 (t), 0,87 (d), 0,92 (s) și 1,40 (s).

Exemplul 10. Prepararea 14-desoxi-14-[[2,3,4-tri - O - acetil- β -L-arabinopiranozil]-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilinei

200 mg 14-desoxi-14-[(2,3-tri-O-acetil- β -L-arabinopiranozil) - tioacetoxi]-19,20-dihidromutilină se dizolvă în 10 ml etanol anhidru și se adaugă paladiu 5% pe cărbune, după care amestecul se hidrogenează, timp de 16 h și apoi se filtrează catalizatorul pe celită. Solventul a fost evaporat sub vid și se obțin 152 mg produs din titlu (randament 76%). Spectrul de masă $M^+ + 1 = 655$. Semnalele caracteristice în spectrul HMR pentru 4 grupe CH_3 la 0,73 (d), 0,87 (d), 1,17 (s) și 1,46 (s).

Exemplul 11. Prepararea 14-desoxi-14-[(β -L-arabinopiranozil) - tioacetoxi]-mutilinei

200 mg 14-desoxi - 14-[(β -L-arabinopiranozil)-tioacetoxi]-mutilină se dizolvă în 10 ml etanol și se hidrogenează, timp de 24 h în prezența a 25 mg de paladiu 5% pe cărbune. Amestecul de la hidrogenare se filtrează peste celită și solvenții se evaporă în vid rezultând 191 mg din compusul din titlu (randament 86%).

Spectrul de masă prezintă $M^+ + 1 = 529$. Semnalele caracteristice în spectrul HMR pentru 5 grupe CH_3 la 0,67 (d), 0,71 (t), 0,88 (d), 0,95 (s) și 1,42 (b).

Exemplul 12. Prepararea 14-desoxi-14-[[2,3,4,6 - tetra-O-acetil- β -D-galactopiranozil]-tioacetoxi] - 19,20 - dihidromutilinei

200 mg 14-desoxi - 14-[(2,3,4,6--tetra-O-acetil- β -D-galactopiranozil)-tioacetoxi]-mutilină, dizolvată în 55 ml etanol se hidrogenează, timp de 20 h, folosind paladiu 5% pe cărbune. După filtrare pe pilnie de sticlă sinterizată prin celită, evaporare și reevaporare din cloroform se obțin 0,19 g 14-desoxi-14-[(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranozil)-tioacetoxi]-19,20 - dihidromutilină (randament 94,9%). Spectrul de masă prezintă $M^+ + 1 = 726$. Semnalele caracteristice în spectrul HMR pentru 5 grupe CH_3 la 0,71 (d), 0,78 (t), 0,94 (d), 0,98 (s) și 1,43 (s).

Exemplul 13. Prepararea 14-desoxi-14-[(β -D-galactopiranozil) - tioacetoxi]-19,20-dihidromutilinei

200 ml 14-desoxi-14-[(β -D-galactopiranozil)-tioacetoxi]-mutilină se hidrogenează în 100 ml tetrahidrofuran, la temperatura camerei, folosind 250 mg paladiu 5% pe cărbune. Amestecul de reacție rezultat se filtrează pe un filtru de sticlă sinterizată printr-un strat de celită. Filtratul evaporat la sec, în vid înalt, conduce la 188,8 mg din produsul din titlu (randament 95%).

Exemplul 14. 14-Desoxi-14-[(2,3,4-tri-O - acetil- β -L-xilopiranozil)-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilină

2,56 g 14-desoxi-14-[(2,3,4-tri-O-acetil- β -L-xilopiranozil)-tioacetoxi]-mutilină, în 100 ml etanol se hidrogenează, timp de 7 h la circa 25°C, folosind 145 g paladiu 5% pe cărbune. Amestecul de la hidrogenare se filtrează prin celită, evaporă solvenții și se obține o spumă albă care este ținută 30 min în vid înalt. Rezultă un produs cristalizat din 15 ml acetat de etil. Se obțin 2,23 g de produs din titlu (randament 86,8%). Spectrul de masă prezintă $M^+ + 1 = 559$. Semnalele caracteristice în HMR pentru 5 grupe CH_3 la 0,63 (d), 0,67 (t), 0,83 (d), 0,87 (s) și 1,37 (s).

Exemplul 15. 14 - Desoxi 14-[(β -L-xilopiranozil)-tioacetoxi] - 19,20-dihidromutilină

7 g 14-desoxi-14-[(β -L-xilopiranozil)-tioacetoxi]-mutilină, dizolvate în 100 g etanol sint reduse la 25°C, timp de 4 h,

în prezență de 1,148 paladiu 5% pe cărbune. Se mai adaugă 1,19 g catalizator în 50 ml etanol și hidrogenarea este continuată încă 16 h la 25°C. Când se constată o presiune negativă, - se mai adaugă o cantitate de 1,013 g catalizator în 50 ml etanol și hidrogenarea mai este continuată încă 4 h. Amestecul de reacție este filtrat pe celită. Filtratul este evaporat și după uscare în vid înalt, timp de 30 min, se obțin 6,30 g de produs din titlu (randament 89,6%). Spectrul de masă prezintă $M^+ + 1 = 529$. Semnalele caracteristice în HMR pentru 5 grupe CH_3 la 0,63 (d), 0,66 (t), 0,82 (d), 0,87 (s) și 1,35 (s).

Exemplul 16. 14-Desoxi - 14-[(β -D-ribo-piranozil) - tioacetoxi]-19,20-dihidromutilină

110 mg 14-desoxi-14-[(β -D-ribo-piranozil)-tioacetoxi]-mutilină, dizolvate în 10 ml etanol, se hidrogenează 18 h la temperatura camerei peste 85,8 mg paladiu 5% pe cărbune. Filtrarea pe celită și evaporarea solventului conduce la o spumă albă care, uscată ulterior 30 min în vid înalt, dă 95 mg de produs din titlu (randament 85%). Spectrul de masă $M^+ - H_2O = 510$.

Exemplul 17. 14-Desoxi-14-[(β -D-ribo-piranozil) - tioacetoxi] - 19,20-dihidromutilină

378 mg 14-desoxi-14-[(β -D-ribo-piranozil)-tioacetoxi]-mutilină, hidrogenate, ca în exemplul 16, conduc la 350 mg produs din titlu (randament 92%). Spectrul de masă prezintă $M^+ = 528$. Semnalele caracteristice în spectrul HMR pentru 5 grupe CH_3 la 0,71 (d), 0,77 (t), 0,95 (d), 0,98 (s) și 1,44 (s).

Exemplul 18. 14-Desoxi-14-[(2 - desoxi - 2 - (N,N-dimetilamino)-3,4,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranozil) - tioacetoxi]-19,20-dihidromutilina

495 mg 14-desoxi-14-[(2 - desoxi - 2 - (N,N-dimetilamino)-3,4,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranozil) - tioacetoxi]-mutilină dizolvate în 25 ml etanol sint hidrogenate la 25°C, timp de 16 h, în prezență de 225 mg catalizator de paladiu 5% pe cărbune. Se mai adaugă 210 mg catalizator în 20 ml etanol și se mai hidrogenează încă 3 h, la 25°C. Se mai adaugă încă 159 mg catalizator și 20 ml etanol și se mai hidrogenează la 25°C încă 4 h. Amestecul de reacție este filtrat pe celită și filtratul, evaporat sub vid înalt, timp de 16 h obținându-se astfel 378 mg de produs din titlu (randament 76,1%). Spectru de masă $M^+ = 725$.

Exemplul 19. 14-Desoxi-14-[(4 - O - (2,3,4,6-tetra - O - acetil- α -D-glucopiranozil) - 2,3,6 - tri-O-acetil- β -D-glucopiranozil)-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilină

330 mg 14-desoxi-14-[(4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranozil)-2,3,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranozil)-tioacetoxi]-mutilină dizolvată în 20 ml etanol se reduc la temperatura camerei, timp de 11,5 h, cu 268 mg catalizator de paladiu 5% pe cărbune. Amestecul de reacție este filtrat pe un strat de celită și filtratul evaporat în vid. Se obțin 334,5 g de produs din titlu (randament cantitativ). Spectrul de masă prezintă $M^+ = 1014$. Semnale caracteristice în spectrul HMR pentru 5 grupe CH_3 la 0,74 (d), 0,78 (t), 0,93 (d), 0,97 (s) și 1,43 (s).

Exemplul 20. 14-Desoxi-14-[(4 - O - (α -D-glucopiranozil) - β -D-glucopiranozil)-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilina

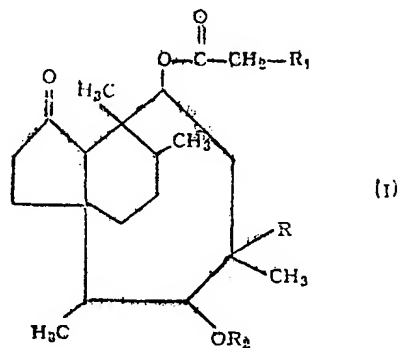
266,7 mg 14-desoxi-14-[(4-O(α -D-glucopiranozil) - D - glucopiranozil)-tioacetoxi]-mutilină în 15 ml etanol se hidrogenează, timp de 18 h, la 25°C, în prezență a 174 mg paladiu 5% pe cărbune după care se filtrează, pe celită. Filtratul evaporat dă o spumă albă, care prin uscare în vid înalt dă 243 g produs din titlu (randament 90,91%). Spectrul de masă prezintă $M^+ + 1 = 721$.

Într-un mod similar celui descris în exemplele de mai sus, dar folosind materii prime adecvate se pot prepara și următorii compuși:

- 14-desoxi - 14 - [(α -L-glucopiranozil)-oxiacetoxi]-19,20-dihidromutilina;
- 14-desoxi - 14 - [(α -L-ramnopiranozil)-oxiacetoxi]-19,20-dihidromutilina;
- 14-desoxi - 14 - [(α -D-manopiranozil)-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilina;
- 14-desoxi - 14 - [(β -D-iodpiranozil)-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilina;
- 14-desoxi - 14 - [(α -D-lixopiranozil)-tioacetoxi] - 19,20 - dihidromutilina;
- 14-desoxi - 14 - [(2-desoxi-2-(N-terf-butilamino) - β -D-xilopiranosil)-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilina;
- 14-desoxi - 14 - [(2-desoxi-2-(N-metil, N-etilamino) - β -xilopiranozil)-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilina;
- 14-desoxi - 14 - [(4-O-(β -D-galac-topiranozil) - β -D-glucopiranozil)-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilina;
- 14-desoxi - 14 - [2,3,4,6-tetra - O - propionil- β -D-glucopiranozil) - oxiacetoxi]-19,20-dihidromutilina;
- 14-desoxi - 14 - [(2-desoxi-2-(N,N-dimetilamino)- β -D-glucopiranozil) - tioacetoxi]-19,20-dihidromutilina;
- 14-desoxi - 14 - [(2-desoxi-2-(N,N-dimetilamino)- β -D-monopiranozil) - tioacetoxi]-mutilina;

— 14-desoxi -14 - [(2-desoxi - 2-(N,N-dimetilamino)- β -D-xilopiranozil)-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilina.

După cum s-a arătat, procedeul din invenția de față cuprinde prepararea derivaților de pleuromutilin-glicozide avînd formula generală I:



în care simbolurile pot fi mai larg reprezentate după cum urmează: poate R reprezenta o grupă etil sau vinil, R_1 este ales din grupul format din: a) anomerii α - și β - ai următoarelor hexapiranoze și hexafuranoze: D- și L-glucoză, D- și L-galactoză, D- și L-manoză, D- și L-guloză, D- și L-altroză, L- și D-ramnoză, D- și L-fructoză, 1-tio-D- și L-glucoză, 1-tio-D- și L-galactoză, 1-tio-D- și L-fructoză, 1-tio-D- și L-glucoză, 1-tio-D- și L-galactoză, 1-tio-D- și L-manoză, 1-tio-D- și L-guloză, 1-tio-D- și L-idoză, 1-tio-D- și L-altroză, 1-tio-L- și D-ramnoză, și 1-tio-D- și L-fructoză; b) anomerii α - și β - ai următoarelor pentapiranoze și pentafuranoze: D- și L-xiloză, D- și L-riboză, L- și D-arabinoză, D- și L-desoxiriboză, 1-tio-D- și L-xiloză, 1-tio-D- și L-riboză, 1-tio-L- și D-arabinoză și D- și L-2-desoxi-1-tio-riboză; c) anomerii α - și β - ai următoarelor pentafuranoze: D- și L-xiloză și 1-tio-D- și L-xiloză; d) anomerii α - și β - ai formelor pentapiranozice ale L-xilozei și 1-tio-D- și L-xilozei; e) anomerii α ai formelor pentapiranozice a D-xilozei; f) anomerii α - și β - ai următoarelor aminozaharuri piranozice și furanozice: 2-desoxi-2-amino-D- și L-glucoză, 2-desoxi-2-amino-D- și L-manoză, 2-desoxi-2-amino-D- și L-xiloză, 2-desoxi-2-amino-D- și L-riboză, 2-desoxi-2-amino-D- și L-galactoză, 4-desoxi-4-amino-D- și L-xiloză, 2-desoxi-2-amino-1-tio-D- și L-glucoză, 2-desoxi-2-amino-1-tio-D- și L-manoză, 2-desoxi-2-amino-1-tio-D- și L-xiloză, 2-desoxi-2-amino-1-tio-D- și L-riboză, 1-tio-D- și L-galactozamină, 4-desoxi-4-amino-1-tio-D- și L-xiloză și derivați N-mono (C_1, \dots, C_4)-alchil și N,N-di(C_1, \dots, C_4)-alchil ai acestor aminozaharuri;

g) anomerii α - și β - ai următoarelor dizaharide: maltoza, celobioza, lactoza, gentiobioza, izomaltoza, melibioza, rafinoza și xilobioza, 1-tiomaltoza, 1-tiocelobioza, 1-tiolactoza, 1-tiogentiobioza, 1-tioizomaltoza, 1-tiomelibioza, 1-tiorafinoza și 1-tioxilobioza; h) anomerii α - și β - ai trizaharidelor maltotriaza, celotriaza, xilotriaza, 1-tiomaltotriaza, 1-tioceļotriaza și 1-tioxilotriaza; i) 2-desoxi-2-(hidroxilimino) - 3,4,6 - tri-O-acetil- α -D-glucopiranozil, 2-desoxi-2-(hidroxilimino)-3,4,6-tri-O-acetil- α -D-galactopiranozil, 2-desoxi-2-(hidroxilimino) - α -D-galactopiranozil, 2-desoxi-2-amino-4,6-di-O-acetil- α -D-glucopiranozil, 2-desoxi-2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil- α -D-glucopiranozil și a sărurilor de aditie cu acizi, acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acelor compuși, în care R_1 este ales din grupul definit în f) de mai sus.

S-a constatat că materiile prime se supun hidrogenări spre a îndepărta grupele O-acil sau benzil din moleculă și a reduce grupa vinil din poziția 12 la etil, iar atunci cînd partea de moleculă glicozil din R_1 este aleasă din clasa f) de mai sus, se transformă în mod facultativ produsul obținut într-o sare farmaceutic acceptabilă prin metodele cunoscute.

Compușii din prezenta invenție în care R_2 este hidrogen se prepară prin reacția dintre pleuromutilină și partea de moleculă de zahăr dorită, folosind metode convenționale pentru obținerea glicozidelor. De exemplu, glicozidele care sînt anomerii β se prepară, în general, prin metoda Koenigs-Knorr. Glicozidele care sînt anomerii α se prepară, în general, prin glicozidarea catalizată cu halogen. În mod special, sînt preferați pentru aceste reacții derivații bromurați.

O altă metodă de glicozidare care poate fi folosită în prepararea unora dintre compușii conform invenției implică utilizarea drept catalizator a unui compus mercuric, ca, de exemplu, cianură mercurică.

Derivații mercapto per-O-acilați ai zaharurilor se pot prepara din compușii analogi per-O-acilați substituiți cu halogen ai zaharurilor prin metoda standard. O altă metodă pentru prepararea derivaților mercapto de zahăr adecvați implică condensarea catalizată cu etrat de trifluorură de bor a părții de moleculă per-O-acil-zahăr adecvată cu pleuromutilin-tiol folosind un procedeu descris în literatură.

2-Amino-1-tio- α -D-glicozidele se prepară în mod adecvat prin condensarea

14-desoxi-14-(mercaptoacetoxi)-mutilinei, denumită în continuare pleuromutilin-tiol, cu clorura de 2-desoxi-2-(hidroxiimino)-per-O-acil- α -D-glicozil adecvată, obținându-se derivatul 2-hidroxiimino corespunzător, urmată de reducerea acestui derivat oximino pentru a se obține compusul 2-amino dorit.

Derivații dialchilamino-1-tio- β -D-glicopiranozil se prepară prin transformarea dialchilamino-per-O-acil- β -D-glicopiranozidelor în dialchilamino-per-O-acil-1-mercapto- β -D-glicopiranozidele corespunzătoare și apoi cuplarea acestora cu iodpleuromutilină.

Compușii preparați, conform procedurii din prezenta invenție, inhibă creșterea anumitor organisme patogene, în special a bacteriilor gram-pozitive. Compușii sînt testați, în mod adecvat, față de un organism tipic gram-pozitiv, *Staphylococcus aureus*, folosind o încercare

turbidimetrică pe un sistem semi-automat (Autoturb Microbiological Assay System, Elanco) descris în literatură. La tratarea compuşilor, conform invenției, s-au folosit următorii parametri: *Staphylococcus aureus* NRRL B-314 într-un mediu de zeamă nutritivă (pH=7), incubare aproximativ 4 h, la 37°C. Probele de testat și compusul A-40104 factor A, care este utilizat drept standard, sînt dizolvate în apă. Standardul este prezentat în concentrații de 1,25, 2,50, 3,75, 5,00 și 6,25 mcg/ml. Compușii de testat sînt diluați pentru a conține aproximativ 2,5 la 5,0 mcg activitatea per ml cînd sînt prezentați la cărușel. În tabelul 1 sînt indicate unitățile de activitate al unora dintre compușii tipici din această invenție ($R_2=H$) la această încercare *in vitro*.

Tabelul 1

Compusul testat R	R_1	Unități de activitate mcg/mg
etil	1-tio- β -D-xilopiranozil	1150—1243
etil	2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- β -D-glucopiranozil	203—220
etil	2,3,4-O-triacetil-1-tio- β -D-xilopiranozil	746—883
etil	1-tio- β -D-glucopiranozil	79—31
etil	1-tio- β -D-ribopiranozil	1500
etil	1-tio- α -D-ribopiranozil	430—433
etil	hepta-O-acetil-1-tiomaltoză	28
etil	2,3,4-tri-O-acetil-1-tio- β -D-arabinopiranozil	420
etil	4-desoxi-4-(dimetilamino)- β -D-xilopiranozil	300

Pleuromutilin-glicozidele, conform prezentei invenții, sînt relativ netoxice. De exemplu, valorile DL_{50} ale 14-desoxi-14-[(β -D-xilopiranozil)-tioacetoxi]-mutilinei și 14-desoxi-14-[(β -D-xilopiranozil)-tioacetoxi]-19,20-dihidromutilinei, în injecții intraperitoneale la șoareci, sînt mai mari ca 1500 mg/kg; iar valoarea DL_{50} a 14-desoxi-14-[(3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-(hidroxiimino)- α -D-glucopiranozil)-oxiacetoxi]-19,20-dihidromutilinei, de asemenea în injecții in-

traperitoneale la șoareci, este mai mare de 300 mg/kg.

Compușii tipici, preparați conform procedurii din invenție, prezintă activitate antimicrobiană *in vitro* împotriva unor infecții bacteriene experimentale. Cînd se administrează două doze din acești compuși la șoareci în infecții ilustrative, activitatea observată se măsoară ca valoare DE_{50} (doza eficientă în mg/kg pentru a proteja 50% din animalele de testat). Valorile DE_{50} observate pentru compușii conform invenției sînt indicate în tabelele 2 și 3.

Tabelul 2
Activitatea „in vivo” a 14-desoxi-14-[(α -D-xilopiranozil)-tioacetoxi] - 19,20 - dihidromutilinei

Organismul testat	Mod de administrare	DE ₅₀ × 2	Provocarea infecțioasă
<i>Staphylococcus aureus</i> 3055	sc	1,6	400 × DL ₅₀ (ip)
<i>Staphylococcus aureus</i> 3055	o	29	3400 × DL ₅₀ (ip)
<i>Staphylococcus aureus</i> 3055	o	21	500 × DL ₅₀ (ip)
<i>Streptococcus pyogenes</i> C 203	sc	7,0	500 × DL ₅₀ (ip)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Park I	sc	58,5	42 × DL ₅₀ (ip)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> B 1345	sc	16,3	30 × DL ₅₀ (ip)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> B 1492	sc	13,25	340 × DL ₅₀ (ip)

sc = subcutanat
o = oral
ip = intraperitoneal

Compuși din prezenta invenție inhibă, de asemenea, creșterea unui număr variat de bacterii anaerobe. În tabelul

3 se indică activitatea unor compuși tipici, conform invenției, determinată prin metoda standard de diluție cu agar-agar.

CIM^{*)} (mcg/kg^{**)})

Tabelul 3

	1*	2*	3*
<i>Actinomyces israelii</i>	0,5	<0,5	8,0
<i>Clostridium perfringens</i>	2,0	8,0	>128
<i>Clostridium septicum</i>	1,0	32,0	>128
<i>Fusobacterium aerofaciens</i>	0,5	4,0	>128
<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>	0,5	4,0	8,0
<i>Peptococcus prevoti</i>	≤0,125	2,0	>128
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	≤0,125	8,0	64,0
<i>Peptostreptococcus intermedius</i>	0,5	2,0	>128
<i>Bacteroides fragilis</i> 111	2,0	64,0	>128
<i>Bacteroides fragilis</i> 1877	1,0	64,0	>128
<i>Bacteroides fragilis</i> 1936 B	1,0	>128	>128
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0,5	64,0	>128
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> 1856/28	0,25	2,0	>128
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> 2736	0,25	4,0	>128
<i>Bacteroides vulgatis</i>	1,0	32,0	>128
<i>Bacteroides corrodens</i>	1,0	64,0	>128
<i>Fusobacterium symbiosum</i>	1,0	16,0	>128
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1,0	8,0	>128

*C.I.M. = cantități inhibitorii minime

** = punctul final se citește după 24 ore de incubare

1* 14-desoxi-14-[(β -D-xilopiranozil)-tioacetoxi] - 19,20-dihidromutilina

2* 14-desoxi-14-[(β -D-glucopiranozil)-tioacetoxi] - 19,20-dihidromutilina

3* 14-desoxi-14-[(3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2- (hidroxilmino) - α -D-glucopiranozil)-oxacetoxi] - 19,20-dihidromutilina

Un aspect important al activității compușilor din această invenție este acțiunea lor împotriva micoplasmelor. Speciile de micoplasme sînt patogene față de om și diferite animale. Agenții activi

împotriva micoplasmelor sînt ceruți, în special, pentru prevenirea și tratarea bolilor micoplasmale ale păsărilor de curte, porcilor și vitelor.

De exemplu, 14-desoxi-14-[(β -D-xilopiranozil) - tioacetoxi]-19,20 - dihidromutilina este activă la încercări *in vitro* împotriva unor elemente izolate din *Ureaplasma sp.*, *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma dispar* și a altor specii de micoplasme de bovine, la nivele atât de scăzute 0,024 mcg/ml.

Concentrațiile inhibitorii minime (CIM) ale unui număr de compuși tipici din această invenție ($R_2=H$ în grupul testat) împotriva unui număr de compuși tipici din această invenție ($R_2=H$ în grupul testat) împotriva unui număr variat de specii de micoplasme, așa cum au fost determinate prin studii de diluție a mediului nutritiv *in vitro*, sînt descrise în tabelul 4.

Tabelul 4

R	Compusul testat R_1	CIM (mcg/ml)	
		<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	<i>Mycoplasma synoviae</i>
etil	3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-(hidroxilimino)- α -D-glucopiranozil	3,12	6,25
etil	1-tio- β -D-xilopiranozil	0,39	0,39
etil	2,3,4-tri-O-acetil-1-tio- β -D-xilopiranozil	0,78	0,78
etil	3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-(hidroxilimino)- α -D-glucopiranozil	6,25	—
etil	1-tio- β -D-xilopiranozil	0,39	0,15
etil	2,3,4-tri-O-acetil-1-tio- β -D-xilopiranozil	0,39	0,15

Compușii, conform invenției, mai prezintă, de asemenea, activitate *in vitro* împotriva speciilor *Pasteurella multocida*, *P. hemolytica* și a unei specii de *Pseudomonas* care este patogenă pentru pești. *P. multocida*, de exemplu, este un agent care provoacă o infecție respiratorie la vite, păsări de curte și porci.

P. hemolytica este cauza majoră a bolilor respiratorii la vite.

În încercări *in vitro* împotriva *Pasteurella hemolytica*, de exemplu concentrațiile inhibitorii minime (CIM) pentru 14-desoxi-14-[(β -D-xilopiranozil-tioacetoxi)-mutilină și 14-desoxi-14-[(β -D-xilopiranozil-tioacetoxi)-19,20 - dihidromutilină sînt de 12,5 mcg/ml și, respectiv, 10,4 mcg/ml.

Activitatea unor compuși reprezentativi din această invenție ($R_2=H$ în grupul testat) împotriva *P. multocida* și *Pseudomonas sp.* este indicată în tabelul 5.

Tabelul 5

R	Compusul testat R_1	CIM (mcg/ml)		
		<i>Pasteurella multocida</i> (bovine)	<i>Pasteurella multocida</i> (curcan)	<i>Pseudomonas sp.</i> (pește)
etil	1-tio- β -D-xilopiranozil	6,25	6,25	6,25
etil	2,3,4-tri-O-acetil-1-tio- β -D-xilopiranozil	50,0	>50,0	12,5

Un alt aspect important, reprezentat de compușii din această invenție este acela că ei sînt activi împotriva spiroplasmelor. *Spiroplasma citri* este agentul care cauzează boala sterilității la citrice (citrus-stubborn disease); o altă spiroplasmă afectează creșterea porumbului (corn-stunt Spiroplasma). În tabelul 6 se arată activitatea *in vitro* a unor

compuși reprezentativi, conform acestei invenții ($R_2=H$ în acest grup) împotriva *Spiroplasma citri*. În această încercare, inhibarea *Spiroplasma citri* este măsurată printr-o reacție de culoare. Roșul (R) indică inhibarea completă; roșu-portocaliu (RO) indică inhibarea parțială, iar galbenul (G) arată că nu se realizează nici o inhibare. Astfel, de exemplu, 14-

desoxi-14-[(β -D-xilopiranozil) - tioacetoxi]-19,20-dihidromutilina inhibă dezvoltarea *Spiroplasmei citri* la nivele atât

de scăzute, cum este, de exemplu, 0,01 ppm.

Tabelul 6

Compusul testat		Activitatea — ppm			
R	R ₁	1,0	0,1	0,05	0,01
etil	1-tio- β -D-xilopiranozil	R	R	R	R
etil	2,3,4-tri-O-acetil-1-tio- β -D-xilopiranozil	R	R	R	RO
etil	2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- β -D-glucopiranozil	R	R	R	G
etil	1-tio- β -D-glucopiranozil	R	R	R	G
etil	3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-(hidroxiimino)- α -D-glucopiranozil	R	G	—	—

Un aspect important al prezentei invenții este utilizarea compuşilor, conform invenției, în tratamentul dezintăriei la porci. După s-a indicat în literatura de brevete, pleuromutilina este eficientă în tratamentul dezintăriei la porci. S-a constatat că derivații de pleuromutilin-glicozidă, conform prezentei invenții, sînt, de asemenea, activi împotriva *Treponema hyodysenteriae*, organismul cel mai des asociat cu dezintăria la porci. Activitatea împotriva *Treponema hyodysenteriae* s-a determinat printr-o încercare *in vitro*. Încercarea cuprinde încorporarea compusului la nivele de 50; 5,0; 0,5 și 0,05 mcg/ml în plăci de agar-agar cu soia triptica care conțin 5% singe de bovine defibrinat. Suprafața agar-agarului se inoculează cu 0,1 ml dintr-o suspensie de *Treponema hyodysenteriae* în diluție de 10^{-1} . Plăcile sînt incubate în condiții anaerobe timp de 4 zile, apoi evaluate cu privire la prezența sau absența dezvoltării *Treponemei hemolitice*. Unii compuși, conform invenției, inhibează dezvoltarea la concentrații pe agar, de 50; 5,0 și 0,5 mcg/ml.

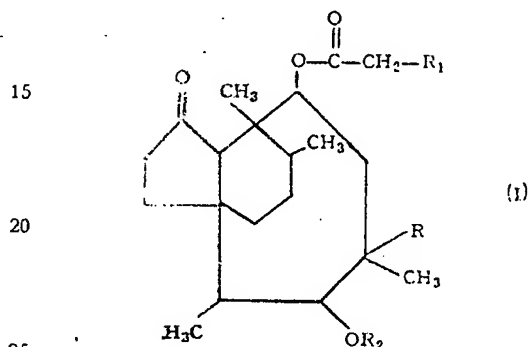
Cînd se utilizează pentru tratament în dizenterie la porci, compușii, conform prezentei invenții, sînt administrați pe cale bucală porcilor infectați cu această boală, sub formă de tabletă, capsulă, pulbere sau altceva asemănător. Totuși, o metodă preferată de administrare este încorporarea compusului în rația de hrană a porcului.

Procedeu de preparare a derivaților de pleuromutilinglicozidă, conform invenției, prezintă avantajul de a îmbogăți

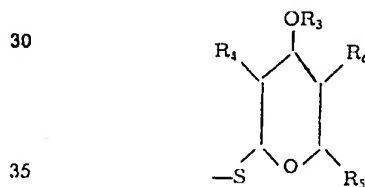
domeniul de agenți antibacterieni cu noi substanțe cu activitate valoroasă împotriva bacteriilor gram-pozitive, gram-negative, anaerobe și a microplasmelor.

Revendicare

Procedeu pentru prepararea unor derivați de pleuromutilinglicozidă cu formula generală I:

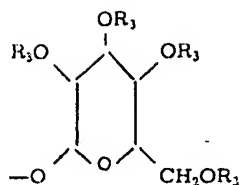


în care R este etil, R₁ este:



în care R₃ este H sau alcanolul conținînd 2...4 atomi de carbon, R₄ este —OR₃ sau —NR₇R₈, R₇ și R₈ reprezentînd independent H sau alchil cu 1...3 atomi de carbon; R₅ este H sau —CH₂OR₃ și R₆ este —OR₃ sau:

21



iar R_2 este H cu condiția ca R_1 să fie
altul decit anomerul β -D-xilopiranozil,
caracterizat prin aceea că, în scopul di-

5

10

22

versificării gamei substanțelor utilizate
ca agenți în combaterea bacteriilor
gram-pozitive, gram-negative, anaerobe
și micoplasmelor se hidrogenează la
temperatura camerei, în mediu de eta-
nol sau tetrahidrofuran, un derivat de
pleuromutilinglicozidă cu formula gene-
rală I de mai sus, în care R este vinil,
 R_1 și R_2 au aceeași semnificație, în pre-
zență de catalizator de nichel, paladiu
sau oxid de platină.

Președinte comisie invenții : ing. Voicu Alexandra

Examinator : ing. Florea Stela

THIS PAGE BLANK (USPTO)